

## Klinik Araştırma

# Fentanile Bağlı Öksürük İnsidansı ve İnjesiyon Hızının Etkisi

Zeynep Nur Akçaboy, Erkan Yavuz Akçaboy, Ruslan Abdulleyev, Nermin Göğüş

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, I. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

### ÖZET

**Amaç:** Fentanil, induksiyon öncesi sıklıkla kullanılan bir ajandır ve zaman zaman öksürüğe neden olduğu bilinmektedir. Fentanile bağlı öksürük konusunda mevcut literatürde büyük farklılıklar bulunmasının yanı sıra yapılmış klinik çalışmalar da birbirleriyle çelişmektedir. Çalışmamızın amacı, induksiyon öncesi kullanılan 2 µg/kg dozda fentanilin farklı injesiyon hızlarının Türk halkında oluşturduğu fentanile bağlı öksürüğün insidansını ve şiddetini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Lokal etik kuruk kararı ve hastalardan yazılı onamları alındıktan sonra elektif cerrahiye girecek ASA I-III 210 hasta bu randomize plasebo kontrollü çalışmaya alındı. Bronşial astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, üst solunum yolu infeksiyonu olanlar ile sigara içenler ve son 2 hafta içinde anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü almış olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastalara cerrahi öncesi premedikasyon uygulanmadı. Hastalara 2 µg/kg fentanil 2 sn, 20 sn veya aynı volümde % 0.9 NaCl 2 sn'de injekte edildi ve gruplar sırasıyla I, II ve III olarak belirlendi. İnjesiyonlar tamamlandıktan sonra oluşan öksürüklerin başlama zamanı ve şiddeti 1 dk. süreyle bağımsız bir gözlemci tarafından kaydedildi. Öksürüğün şiddeti öksürük sayılarına göre derecelendirildi: Hafif (1-2), orta (3-5), şiddetli (5'ten fazla). İstatistiksel analiz ki kare ve bağımsız gruplarda t testi kullanılarak yapıldı ve p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Öksürüğün ortalama başlangıç süresi 21±7.71 oldu. Öksürük insidansları grup I, II, III'de sırasıyla % 11.4, % 8.6, % 0 olarak gerçekleşti.

**Sonuç:** Çalışmamıza katılan hastalarda fentanile bağlı öksürük oranı ortalama % 10 oldu ve bu sonuç ile Avrupa ve Uzak Doğu-Asya halklarının arasında bir yer aldı.

**Anahtar kelimeler:** Fentanil, öksürük

### SUMMARY

#### *Incidence of Fentanyl-Induced Coughing and Effect of Injection Velocity*

**Objective:** Fentanyl is commonly used as a pre-induction adjunct, but can sometimes elicit cough. The existing literature about the incidence of fentanyl-induced cough (FIC) is extremely diverse and the results of clinical trials are conflicting. The purpose of our study was to investigate the effects of intravenous pre-induction doses (2 µg/kg) of fentanyl given with different injection velocities on the incidence and severity of FIC in Turkish population.

**Material and Methods:** Following local ethical approval and obtaining written informed consents of the patients, 210 ASA I-III, 18-75 year- old patients undergoing general anesthesia for elective surgery were enrolled into this randomized placebo- controlled study. The exclusion criteria included, history of bronchial asthma or chronic obstructive lung disease, upper respiratory tract infection, smoking, and angiotensin converting enzyme inhibitor use. No premedication was used before surgery. Patients received either 2 µg/kg fentanyl injected over 2 sec, 20 sec or the same volume saline placebo (NaCl % 0.9) injected over 2 sec in Groups I, II, and III respectively. After completion of injections, the onset time and intensity of coughing was recorded by a blinded observer for 1 minutes. Severity of coughing was graded based on the number of coughs as mild (1-2), moderate (3-5), severe (≥5). Statistical analyses were performed with chi- square and independent sample t tests. P<0,05 was regarded as statistically significant.

**Results:** The mean onset time of coughing was 21±7,71 seconds after the injections. The frequencies of coughing were 11.4 %, 8.6 %, 0 % in Groups I,II, and III respectively.

**Conclusion:** According to our study, the mean incidence of coughing in the study participants after 2 µg/kg intravenous fentanyl was 10 % which is in-between European and Far East-Asiatic populations.

**Key words:** Fentanyl, coughing

*J Turk Anaesth Int Care 2012; 40(1):33-39*

**Alındığı Tarih:** 06.07.2011

**Kabul Tarihi:** 06.10.2011

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Zeynep Nur Akçaboy, Alacaatlı Mah. 3390. Sok. Yeniatabilge Sit. 2G/3, Yaşamkent-Ankara

**e-posta:** zakcaboy@yahoo.com

## GİRİŞ

Fentanil, yüksek analjezik etkinliği, hızlı etki başlangıç süresi, kısa etki süresi, entübasyona karşı gelişen kardiyovasküler yanıtı azaltıcı etkisi ile birlikte histamin salıcı etkisinin olmaması nedeniyle genel anestezi indüksiyonu sırasında çok sıklıkla kullanılan sentetik bir opioiddir.<sup>(1)</sup> İndüksiyon sırasında bolus şeklinde kullanıldığında öksürüğe neden olabildiği bilinmektedir.<sup>(2)</sup> İndüksiyonda intravenöz bolus olarak uygulanan fentanilin neden olduğu öksürük farklı dozlarda (1-7 µg kg<sup>-1</sup>) farklı oranlarda (% 1-65) bildirilmiştir.<sup>(3-10)</sup> Ancak, bu durum anestezi indüksiyonu sırasında oluşan önemli bir komplikasyon olarak görülmemektedir. Bununla birlikte, fentanilin tetiklediği öksürük her zaman benign karakterde olmayabilir<sup>(11)</sup> ve özellikle bazı hastalıklarda (serebral anevrizma, serebral travma, serebral herni, açık göz yaralanması, dissekan aort anevrizması, pnömotoraks ve hipersensitif hava yolu hastalıkları gibi) özellikle istenmeyen bir durumdur. Fentanile bağlı öksürüğü önlemek veya azaltmak için çeşitli ilaçlar denenmiştir.<sup>(5,6,9,10,12)</sup> Ancak, bu tür ilaçların kullanılması maliyeti artırmasının yanısıra gereksiz de olabilmektedir. Fentanile bağlı öksürüğü azaltmak için ilaç dışında önceden küçük doz fentanil vermek, uzun injeksiyon süresi veya hastadan nefesini tutup ıkınmasını istemek gibi çeşitli yöntemler de denenmiş ve farklı oranlarda başarılı olunmuştur.<sup>(9,13-15)</sup> (Tablo I)

Çalışmamızda ilk amacımız, fentanile bağlı oluşan öksürüğün injeksiyon hızları ile ilişkili olup olmadığını araştırmak ve ikincisi ise bu öksürüğün Türk halkındaki insidansını belirlemektir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandıktan ve hastalardan yazılı onamları alındıktan sonra 18-75 yaş arası, ASA I-III, genel anestezi ile elektif cerrahi uygulanacak 210 hasta çalışmaya alındı. Hastalar rasgele olarak 3 gruba ayrıldı. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar, sigara kullananlar, üst solunum yolu hastalığı bulunanlar, kronik öksürüğü olanlar, iki haftadan daha önce anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

Premedikasyon uygulanmadan operasyon odasına gelen hastalara rutin monitörizasyon (pulse oksimetre, invaziv olmayan kan basıncı ölçümü, EKG) uygulandıktan sonra el sırtından 22 G kanül ile venöz yol sağlandı. Pulse oksimetre değerinin % 92'nin altına inmesi solunum depresyonu olarak kabul edildi ve hastalara maske ile oksijen desteği sağlandı.

Hastalar 3 gruba ayrıldı. Birinci grupta (Grup I) 2 µg kg<sup>-1</sup> fentanil 2 saniye (sn)'de injekte edildi, ikinci grupta (Grup II) 2 µg kg<sup>-1</sup> fentanil 20 sn'de injekte edildi. Üçüncü grup kontrol grubu olarak belirlendi (Grup K) ve % 0,9 NaCl 2 sn'de injekte edildi. Her üç grupta da injeksiyonlar tamamlandıktan sonra bağımsız bir gözlemci tarafından 1 dk. süreyle oluşan öksürükler var ya da yok şeklinde kaydedildi. Gözlenen öksürüğün şiddeti ise hafif (1-2), orta (3-5) ve şiddetli (>5) olarak derecelendirildi. Ardından hastalara hipnotik ve kas gevşetici ajanlar uygulanarak endotrakeal entübasyon yapıldı ve cerrahiye başlandı. İstatistiksel analiz ki-kare ve bağımsız gruplarda t testi kullanılarak yapıldı. p<0,05 anlamlı kabul edildi.

**Tablo I. Fentanile bağlı öksürüğün irdelendiği çalışmaların özeti.**

Çalışma	Doz (µg/kg)	Kullanılan Yöntem/ilaç	Fentanilin injesiyon zamanı (sn)	Kontrol grubu öksürük oranı (%)	Tedavi grubu öksürük oranı (%)
Phua <sup>(2)</sup> 1991	1,5	Atropin (0,01 mg/kg iv)/ Morfin (0,2 mg kg <sup>-1</sup> iv)/ midazolam (7,5 mg oral)	Belirtilmemiş	28	30/6/40
Lui <sup>(4)</sup> 1996	5	Terbutalin (5 mg inhalasyonla)/ atropin (0,01 mg kg <sup>-1</sup> iv)	5	43	3/46
Agarwal <sup>(5)</sup> 2003	2	Salbutamol/beklameta- zon/sodium kromoglikat (inhalasyonla)	5	28	6/0/4
Lin <sup>(6)</sup> 2004	2.5	Lidokain (2 mg kg <sup>-1</sup> iv)/ propofol 0,6 mg kg <sup>-1</sup> iv)/ efedrin (5 mg iv)	2	65	14/37/21
Pandey <sup>(7)</sup> 2004	3	Lidokain (1.5 mg kg <sup>-1</sup> )	Belirtilmemiş	%34,2	13,1
Pandey <sup>(8)</sup> 2005	3	Lidokain (0.5/1/1.5 mg kg <sup>-1</sup> iv)	Belirtilmemiş	35	13,7/15/13,7
Lin <sup>(9)</sup> 2005	≈2	Farklı injesiyon hızları	2/15/30	yok	18/8/1,3
Horng <sup>(10)</sup> 2007	2	Klonidin (2µg kg <sup>-1</sup> iv)	2	38,7	17,3
Yeh <sup>(12)</sup> 2007	1.5	Ketamin (0.15 mg kg <sup>-1</sup> iv)	5	21,6	7,2
Lin <sup>(16)</sup> 2007	≈2	Deksametazon (10 mg iv)	2	21,3	6,3
Agarwal <sup>(17)</sup> 2007	3	yok	5	32	0
Schapermeier <sup>(24)</sup> 2008	1.5	Farklı injesiyon hızları	2/5/10		3/3/6
Pokhis <sup>(25)</sup> 2009	1.5		2/5/10		3/2,2/1,5
Hung <sup>(13)</sup> 2010	150 µg, 125 µg	Fentanil (25 µg preemptif+150 µg/ 25 µg preemptif+125µg iv)	Belirtilmemiş	18.5	7,5/3,5
Ambesh <sup>(15)</sup> 2010	2.5	Glottisi kapatarak zorlu ekspirasyon (huffing manevrası)	5	32	4
Han <sup>(18)</sup> 2010	1 µg kg <sup>-1</sup> 2µg kg <sup>-1</sup>	Pediyatrik yaş grubunda	Belirtilmemiş		46/60
Tang <sup>(19)</sup> 2010	2.5	Propofol (1mg kg <sup>-1</sup> iv)/ propofol (1,5 mg kg <sup>-1</sup> iv)/ propofol (2 mgkg <sup>-1</sup> iv)	2	80	40/6,7/3,3
Ai <sup>(23)</sup> 2010	2	Pentazosin (0,5 mg kg <sup>-1</sup> iv)	2	22,6	4,3

## BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri arasında fark yoktu (Tablo II). Fentaniline bağlı öksürük (FBÖ)'lerin ortalama başlama zamanı 21±7,71 sn olarak kaydedildi. Fentaniline bağlı öksürük, fen-

tanilin 2 saniyede injekte edilen grupta (Grup I) % 11,4 hastada, 20 saniyede injekte edilen grupta (Grup II) % 8,6 hastada görüldü. Ancak, bu oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.401). Kontrol grubundaki hastaların hiçbirinde öksürük gözlenmedi ve kontrol

**Tablo II. Grupların demografik verileri.**

	Grup I (n=70)	Grup II (n=70)	Grup K (n=70)	p değeri
Cinsiyet E/K	41/29	32/38	35/35	0,301
Yaş	42,01±16,28	44,21±16,20	45,87±16,52	0,385
ASA I/II/III	32/29/9	35/33/2	31/29/10	0,196

**Tablo III Grupların öksürük insidansı/şiddeti.**

	Grup I (n=70)	Grup II (n=70)	Grup K (n=70)
Cinsiyet E/K	41/29	32/38	35/35
Yaş	42,01±16,28	44,21±16,20	45,87±16,52
ASA I/II/III	32/29/9	35/33/2	31/29/10

Grup I ile Grup II arasında öksürük insidansı arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.401$ )

\*Grup I ile Grup K arasında öksürük insidansı anlamlı düşük ( $p=0,014$ )

\*Grup II ile Grup K arasında öksürük insidansı anlamlı düşük ( $p=0,003$ )

grubundaki öksürük insidansı hem Grup I hem de Grup II'den istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (sırasıyla  $p=0.014$  ve  $p=0.003$ ) (Tablo III).

## TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda indüksiyon öncesinde uygulanan 2 µg kg<sup>-1</sup> fentanilin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek oranda öksürüğe neden olmasına karşılık, fentanilin injeksiyon hızını yavaşlatmanın (2 sn'ye karşılık 20 sn) öksürük oranlarını anlamlı olarak değiştirmedini gözledik.

Fentanile bağlı olarak ortaya çıkan öksürüğün mekanizması tam olarak anlaşılammakla birlikte çeşitli görüşler ileri sürülmektedir. Paintal<sup>(20,16)</sup> ve Yasuda ve ark.<sup>(21,17)</sup>'na göre en olası mekanizma, pulmoner venlerin yakınındaki vagal J fiber reseptörleri (J veya jukstakapiller reseptör olarak da bilinir) ya da iritan reseptörler (hızlı adapte olan reseptörler) aracılığı ile

oluşan pulmoner kemorefleksin fentanil tarafından stimüle edildiği ve böylece ani bir bronkokonstriksiyon ve öksürük oluşturduğu şeklindedir. Bir başka teori ise, intravenöz fentanil uygulanmasından sonra akciğerdeki mast hücrelerinden histamin salınması (fentanil histamin salınımına neden olmadığı için bu teori çok uygun değildir) veya fentanil sitratın içindeki sitratın duyuşal sinir sonlarından taşikininin salması nedeniyle trakeal düz kas hücrelerinin konstriksiyonu ve böylece öksürüğün tetiklenmesidir.<sup>(22,18)</sup>

Genel olarak iv olarak uygulanan fentanilden sonra görülen öksürük oranı farklı dozlarda ve farklı uygulama yerlerine göre % 1-65 gibi çok geniş bir aralıkta bildirilmiştir. Fentanilin dozunu 2 µg kg<sup>-1</sup> olarak belirlememizin nedeni kliniğimizde rutin anestezi pratiğinde bu dozu sıklıkla uyguluyor olmamızdır. İnjesiyon sürelerini belirlerken de yine pratik olması açısından 2 sn ve 20 sn gibi süreleri seçtik. Daha uzun sürelerde vermenin pratikte

çok da kullanışlı olmayacağını düşündük. Bu konu ile ilgili olarak 2 µg kg<sup>-1</sup> dozda iki araştırmacının raporu bulunmaktadır. Bunlardan biri Ai ve ark.<sup>(23,19)</sup> tarafından yayınlanmıştır ve öksürük oranı % 22,6 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada hastaların öksürükleri fentanil uygulandıktan sonra 2 dk. süre ile kaydedilmiştir. Biz ise çalışmamızda 1 dk. süre bekledik. Belki de çalışmamıza göre daha fazla öksürük görülmesinin nedeni fazladan 1 dk. inceleme süresi olabilir. Her ne kadar araştırmacı oluşan öksürüğün hangi dk.'larda oluştuğu bilgisini vermemişse de, birçok çalışmada da bildirildiği gibi, bizim çalışmamızda da gözlediğimiz bütün öksürükler ilk 30 sn içinde gerçekleşti.<sup>(9)</sup>

Çalışmamıza benzer şekilde düzenlenmiş olan ve herhangi bir ek medikasyon kullanmak yerine indüksiyon sırasında uygulanan fentanilin farklı injesiyon hızlarının denendiği iki çalışma birbiri ile çelişmektedir. Bunlardan Schapermeier ve ark.'nın<sup>(24,20)</sup> çalışmalarında, 1,5 µg kg<sup>-1</sup> dozda fentanil bolusu 2, 5 ve 10 sn hızlarda injekte edilmiş ve sırasıyla % 3, % 3 ve % 5 hastada öksürüğe rastlandığı kaydedilmiştir. Araştırmacı kontrol grubunda (% 0,09 NaCl) da % 2 oranında öksürük gözlediklerini, sonuç olarak fentanil verilen grupta oluşan öksürük oranının plasebo grubuna benzer olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda bildirilen FBÖ plasebodan farklı bulunmamıştır. Oysa çalışmamızda plasebo grubunda hiç öksürük gözlenmedi. Schapermeier ve ark.'nın<sup>(24,20)</sup> plasebo grubunda öksürük gözlemelerinin nedeni çalışmada bütün hastalara 5 dk. süreyle maske ile oksijen verilmesi ve bunun da hastayı rahatsız ederek öksürüğe neden olması olabilir. Biz hastalara yalnızca desatürasyon gelişmesi durumunda maske ile oksijen vermeyi planladık, ancak hiç bir hastaya bu gerekli

olmadı. Buna karşılık Lin ve ark.'nın<sup>(9)</sup> yaptıkları çalışmada yaklaşık 2 µg kg<sup>-1</sup> dozda fentanil 2 sn ve 30 sn'de verilmiş ve böylece öksürük oranlarının % 18'den % 1,3'e düştüğünü bildirilmiştir. Hung ve ark.<sup>(13)</sup> indüksiyonda total verecekleri dozun küçük bir bölümünü (25 µg) (preemptif) önceden vermiş ve böylece tam doz 125 µg veya 150 µg fentanil verdikleri gruba göre öksürük insidansında azalma görüldüğünü (% 18,5'e karşılık % 3,5) bildirmişlerdir.

Bohrer ve ark.<sup>(3)</sup> çalışmasında, yüksek dozda fentanili hızlı injesiyonla uyguladığı halde diğer birçok çalışmaya göre öksürük insidansı düşük olarak kaydedilmiştir. Lin ve ark.<sup>(6)</sup> FBÖ'de yaşın önemli olduğunu ve genç insanlarda insidansının ileri yaşlardaki insanlara göre yüksek olduğunu bildirmiştir. Buna neden olarak, genç insanlarda yaşlılara göre iritan reseptör aktivitesinin daha fazla olması ileri sürülmüştür. Gerçekten de Bohrer ve ark.<sup>(3)</sup> çalışmasındaki popülasyonun yaş ortalaması 60 olarak belirtilmiştir.

Bu konunun ilginç tarafı, fentanile bağlı öksürük oranlarının Avrupalılarla karşılaştırıldığında Uzakdoğulu ve Asyalılarda çok daha yüksek oranda gözlenmesidir.<sup>(5,6,9,12,24,20)</sup> Avrupa'da yapılan yalnızca tek bir çalışmada FBÖ, % 45,9 olarak bildirilmiştir. Ancak, bu çalışmada kullanılan fentanil dozu oldukça yüksektir (7 µg kg<sup>-1</sup>) ve periferik değil santral venöz yol kullanılmıştır.<sup>(3)</sup>

FBÖ insidansındaki değişikliklerin en olası açıklaması ırklar arasındaki farklılıklar gibi görünmektedir. Sonuç olarak, periferik bir venden fentanil uygulayarak FBÖ insidansını araştıran Avrupa'da yapılmış araştırmalarda<sup>(3,24,25,20,21)</sup> Uzak Doğu-Asya'da yapılanlara göre belirgin oranda düşük

insidanslar rapor edilmiştir (ort. % 3'e karşılık % 18-60).

Çalışmamızın sonucunda, indüksiyon öncesi kullandığımız 2 µg kg<sup>-1</sup> fentanil 2 sn ve 20 sn'de injekte ettiğimizde sırasıyla % 11,4 ve % 8,6 oranında genellikle hafif şiddette öksürüğe rastladık. Bu iki oran istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber kontrol grubuna (fentanil yerine kullandığımız % 0,09 NaCl) göre yüksekti. Bu sonuçla FBÖ'ün ülkemizde yapılan bu ilk çalışmada, FBÖ insidansında eğer gerçekten de ırk faktörü önemliyse Avrupa ve Uzakdoğu-Asya çalışmalarının arasında bir oranda (ortalama % 10) olduğunu gözlemledik. Çalışmamızda FBÖ'ün genellikle benign karakterde olduğunu gördük. FBÖ'ün pediatrik yaş grubunda daha sık gözlenebileceğini ve klinik olarak da daha fazla soruna neden olabileceğini bu nedenle de bu yaş grubunda insidansının belirlenmesi için yeni bir çalışmanın planlanmasının uygun olacağını düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Bovill JG, Sebel PS, Stanley TH. Opioid analgesics in anesthesia: With special reference to their use in cardiovascular anesthesia. *Anesthesiology* 1984;61:731-55. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-198412000-00018>
2. Phua WT, The BT, Jong W, Lee TL, Tweed WA. Tussive effect of a fentanyl bolus. *Can J Anaesth* 1991;43:1216-9.
3. Böhrer H, Fleicher F, Werning P. Tussive effect of a fentanyl bolus administered through a central venous catheter. *Anaesthesia* 1990;45:18-21. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.1990.tb14496.x>
4. Lui PW, Hsing CH, Chu YC. Terbutaline inhalation suppresses fentanyl-induced coughing. *Can J Anaesth* 1996;43:1216-9. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03013427>
5. Agarwal A, Azim A, Ambesh S, et al. Salbutamol, beclamethasone or sodium chromoglycate suppress coughing induced by IV fentanyl. *Can J Anaesth* 2003;50:297-300. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03017801> PMID:12620955
6. Lin CS, Sun WZ, Chan WH, Lin CJ, Yeh HM, Mok MS. Intravenous lidocaine and ephedrine, but not propofol, suppress fentanyl-induced cough. *Can J Anaesth* 2004;51:654-9. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03018421> PMID:15310631
7. Pandey CK, Raza M, Ranjan R, et al. Intravenous lidocaine suppresses fentanyl-induced coughing: a double-blind, prospective, randomized placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2004;99:1696-8. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ANE.0000136967.82197.82>
8. Pandey CK, Raza M, Ranjan R, et al. Intravenous lidocaine 0.5 mg/kg effectively suppresses fentanyl-induced cough. *Can J Anaesth* 2005;52:172-5. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03027724> PMID:15684258
9. Lin JA, Yeh CC, Lee MS, Wu CT, Lin SL, Wong CS. Prolonged injection time and light smoking decrease the incidence of fentanyl-induced cough. *Anesth Analg* 2005;101:670-4. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ANE.0000159161.31276.DB>
10. Horng HC, Wong CS, Hsiao KN, et al. Pre-medication with intravenous clonidine suppresses fentanyl-induced cough. *Acta Anaesth Scand* 2007;51:862-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01335.x> PMID:17578464
11. Tweed WA, Dakin D. Explosive coughing after bolus fentanyl injection. *Anesth Analg* 2001;92:1442-3. <http://dx.doi.org/10.1097/00000539-200106000-00018> PMID:11375822
12. Yeh CC, Wu CT, Huh BK, et al. Premedication with intravenous low dose ketamine suppresses fentanyl-induced cough. *J Clin Anesth* 2007;19:53-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2006.05.021> PMID:17321928
13. Hung KC, Chen CW, Lin VC, Weng HC, Hsieh SW. The effect of pre-emptive use of minimal dose fentanyl on fentanyl-induced coughing. *Anaesthesia* 2010;65:4-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2009.06109.x> PMID:19889113
14. Yu H, Yang XY, Zhang X, Li Q, Zhu T, Wang Y, Liu B. The effect of dilution and prolonged injection time on fentanyl-induced coughing. *Anaesthesia* 2007;62:919-22. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2007.05147.x> PMID:17697219
15. Ambesh SP, Singh N, Gupta D, Singh PK, Singh U. A huffing manoeuvre, immediately before induction of anaesthesia, prevents fentanyl-induced coughing: a prospective, randomized, and controlled study. *Br J Anaesth* 2010;104:40-3. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aep333> PMID:19933512
16. Lin JA, Chen FC, Lee MS, Horng HC, Cherng CH, Yeh CC, Wong CS. Intravenous dexamethasone pretreatment reduces fentanyl-induced cough.



- J Formos Med Assoc* 2007;106:649-55.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0929-6646\(08\)60022-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-6646(08)60022-4)
17. Agarwal A, Gautam S, Nath SS, Gupta D, Singh U. Comparison of the incidence and severity of cough induced by sufentanil and fentanyl: a prospective, randomised, double-blind study. *Anaesthesia* 2007;62:1230-2.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2007.05249.x>  
PMid:17991258
  18. Han Ji, Lee H, Kim CH, Lee GY. The frequency of fentanyl-induced cough in children and its effects on tracheal intubation. *J Clin Anesth* 2010;22:3-6.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2009.01.019>  
PMid:20206844
  19. Tang Q, Qian Y, Zhang Q, Yang J, Wang Z. Effects of different priming doses of propofol on fentanyl-induced cough during anesthesia induction: a preliminary randomized controlled study. *Ups J Med Sci* 2010;115:121-4.  
<http://dx.doi.org/10.3109/03009730903291034>  
PMid:19824805 PMCID:2853789
  20. Paintal AS. Mechanism of stimulation of type J pulmonary receptors. *J Physiol* 1969;203:511-532.  
PMid:5387024 PMCID:1351528
  21. Yasuda I, Hirano T, Yusa T, Satoh M. Tracheal constriction by morphine and by fentanyl in man. *Anesthesiology* 1978;49:117-9.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00000542-197808000-00012>  
PMid:686415
  22. Ricciardolo FL. Mechanisms of citric acid-induced bronchoconstriction. *Am J Med* 2001;111(Suppl 8A):18S-24S.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(01\)00816-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(01)00816-6)
  23. Ai Q, Hu Y, Wang Y et al. Pentazocine pretreatment suppresses fentanyl-induced cough. *Pharmacol Rep* 2010;62:747-50.  
PMid:20885016
  24. Schapermeier U, Hopf HB. Fentanyl-induced cough does not depend on injection speed: a randomized study. *Acta Anaesth Scand* 2008;52:1071-5.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01721.x>  
PMid:18840106
  25. Pokhis B, Hoph HB. No relationship between the incidence of fentanyl-induced cough and smoking. *Health* 2009;1:188-91.  
<http://dx.doi.org/10.4236/health.2009.13031>